

斯图亚特考夫曼材料概要

1, wiki 个人介绍 (见附件1)

2, 相关资料:

书:

秩序的起源 (英) 1993年出版

略

宇宙为家 1994年出版

> 内容提要:

第一章 宇宙为家

- 1, 需要一个理论, 将自组织与自然选择糅合起来【P9】
- 2, 因为系统的混沌性, 终极理论不做预言, 只做解释【P20】
- 3, 可以不依赖细节理解这种集成型的秩序【P22】
- 4, 产生秩序的两个途径: 1), 低能量平衡系统; 2), 不断输入质量和/或能量->不平衡的有序结构【P25】

- 根据计算理论, 不平衡系统具有不可化约性, 即无法获得简约的、有规律的描述【P28】

5, 生命产生于整体的自发性质中 (集体自催化系统, 自催化集CAS) 【P29-30】
足够复杂的化学混合可自发地成为系统 (催化化学反应之网)

第二章 生命的起源

6, 生命起源问题的理论史：巴斯德鹅颈瓶、维勒合成尿素、费希尔还原论、柏格森生命冲动、德莱希分裂蛙卵、奥巴林coascervates甘油凝胶舱室、1952米勒烧瓶实验。{Robert Shapiro:《生命起源：对于创生说的质疑》：就算科学家能够证明有可能合成生命的种种成分，也不容易把它们编排成一个连贯的故事。} 1953双螺旋、孟德尔染色体是遗传载体、裸DNA复制不了自身，Matthew Messelson&Franklin Stahl:染色体里的DNA可以复制（有一堆蛋白酶介入），tRNA和核糖体普遍存在，Thomas Cech发现RNA具有酶的作用(核糖酶)。Leslie Orgel发现核糖体遗传密码灾难（突变使催化失效从而使生命消失）。【P40-54】——>故提出问题：**生命需要有一个最低限度的复杂性，低于此限度则不能存活。**最简单的自由活细胞Pleuromona <与LUCA什么区别？>【P53】

*此部分与【Approaches to the life on Earth, 2011, Life】内容重合度较大

第三章 注定要来的我们（生命的网络）

7, 简单催化闭合系统【P61, 图3.1】

8, 抽象相互联系网络的“结晶化”过程，当连线：点的比值 >1.0 ，可产生封闭环路【P68】

- 此部分梅尼拉的《复杂》中描述得更简洁清晰【P74 图3.6】
- 分子多样性达到某个临界值（受到催化的反应与化学成分之比为1.0时，就会有极高的可能形成一个集体自催化的分子系统，并达成催化的闭合。）【75-78】
- **这样的系统至少是自我维持的，但也非常近乎是自我繁衍的。**设想该系统被包容于某种舱室（双层膜结构的小囊里，能够防止反应中的分子被稀释，即可能构成Alexander Oparin的coascervates之一）。那么当系统中的分子成分开始塑造自身是，每一种分子的拷贝数目就可能增加，直到总量翻一番。这样的一分为二会随着系统的容量增大而自然发生。我们的自动催化原初细胞就已经开始自我繁衍了。【P79】

9, 给反应加速：1) 在面上反应取代体上反应；2) 脱水[Plastein反应]；3) 放热-吸热反应结对。【P82】

10, kant, 是一种整体论，一种自组织临界性。【P22, P36, P85】生命出现时并不简单，却是复杂而完整，从此以后就一直复杂而完整【P59】

第四章 免费的秩序（自我平衡的源泉、秩序的必备条件、混沌的边缘）

11, 自动催化系统能够进化而无需一个基因组。

1) 系统自身可通过回路纳入或排出新分子

2) 系统可偶然随机产生新分子

【P88】理查德·贝格利&多伊纳·法默

<Q: 扯>

12, 布尔网络【P93】.....临界性

1), 吸引子

吸引子/吸引区: 自动催化系统网络中稳定的状态圈 (大意)

自我平衡: 吸引子是自我平衡的最终来源

2), 三个参数: N (结点), $K(?)$, P (度量布尔作用中偏离半数为1半数为0 程度的一个参量), $P \approx 1.0$ 的网络是有序的。【P99-103】

*只要两个参量即可决定网络是否有序;

*此规律适用于所有网络

3), 细胞的网络如何又稳定又灵活? 因为找到了混沌边缘的临界点。【P105】

第五章 个体发生学之谜 (遗传回路、选择是秩序的唯一来源吗、个体发生的自发秩序、吸引子、最终理论)

[此部分对于肿瘤细胞类型转化非常重要, 且强调抑制性的“疏导”作用]

- 13, 雅各布&雅克.莫诺的遗传回路 (beta半乳糖苷酶调节元件) , 《必然与偶然》。【P117】
- 14 , 自然选择外, 遗传基因网络有其自发性 (基于分子网络模型) 【P122】
- 15 , 三个特征 : 【P127】

- 任一基因或分子, 是相当少的指令直接协调的 ;
- 每个基因的布尔定律不同 ;
- “疏导作用”调节抑制基因

- 16 , 疏导性布尔网络 : 一个指令完全地决定基因反应
【P129】图, “和/或”关系, 而非“仅或”关系

- 几乎所有基因的协调都是疏导性的, $K=2$ 的网络中比例最高【P129】
- 疏导作用非常容易实现【P128-130】
[本书无公式, 对于布尔网络和NK模型的阐释过于科普, 需要再找文献]

- 17 , 基因网络因其构成方式而处于有序王国 : 不同细胞类型是基于基因网络中的不同吸引子。

- 细胞周期=基因数目的平方根【图5.5, P131-133】
- 细胞类型=基因数目的平方根 [故100, 000个基因, 理论上有317种细胞类型, 实际上人体有256种细胞类型。<目前, 4万基因对应200种, 更接近>]【图5.6, P131-135】
- 70%基因活跃在所有细胞中, 只有一小部分基因 (5%) 决定细胞种类的不同。

吸引子 : 1) 回归吸引子的自我平衡特性 ; 2) 细胞类型的稳定性 (只驱入相邻吸引子)

第六章 诺亚方舟 (生物学大爆炸、超临界汤、诺亚实验、创新的雪崩)

18, 整个生物圈是超临界的, 细胞是亚临界的【P142】

19, 最初生命(分子种类)是超临界的, 爆炸性的, 生命一直是在控制这一爆炸【P142】

20, 集体自动催化系统(自我维持的化学网络), 其多样性在继续膨胀, 创生越来越多的分子种类, 直到受到其他因素影响【P144】

21, 生物圈里分子多样性的最终源泉是超临界。一个超临界的生物圈怎么会由一些亚临界的细胞组成呢?——回答此问题可能发现生物学的新定律

22, 为什么说细胞是亚临界的估算【P154】

- 数学理论/“分支过程”: 一个亲体期待的后裔数 >1.0 , 可预期的分支多样性无限增加, 若 <1.0 , 则会消亡, 故细胞是亚临界的。

23, 细胞内存在某种分子复杂性的限制(因为亚临界/超临界的分界线必定确定此上限)【P155】<Q:但未说明这临界是什么, 从何而来>

第七章 应许之地(实用分子进化)*考夫曼拥有第一个实验室分子进化的专利(筛药, 筛抗体)

24, 实用分子进化学: Sidney Brenner【P166】 Jack Szostak & Andy Ellington【P173】

抗体: 分子序列的数量大大多余分子形状的数量, “万用分子工具箱”【P175】

25, 随机化学: 一个随机挑选的蛋白催化一个随机挑选的反应<没看明白, 待查>

第八章 高地探险(基因型空间和适应性环境、自组织自然选择和可进化性)

26, 对于图灵可计算性：无法通过进化获得最短程序（因为随机性升高）
27, 布尔超立方体模型【P202, 图8.4】：适应地形和基因型空间概念，用于解释基因型和表型的对应关系；
27, NK模型：自组织+冗余（鲁棒性）【P206-207, 图8.5】<此部分重要，需详看>
28, 自然选择的2大局限：

- 对渐变，无法遍历
- 变化过快时，造成信息灾难性丢失{来自Eigen & Schuster的理论}

29, 自组织可能是可进化型的先决条件【P223-225】

- 自组织：双脂细胞膜，病毒低能量状态，叶序斐波那契数列，基因网络自发秩序，化学反应系统中某个转换阶段早就了生命的起源，生物圈的超临界行为特征，共同进化模式……等等。在所有这些当中，我们都能看到某种规律在起作用，所有这些现象都体现出并不神秘，却是完全自发的秩序【P226】

30, 冗余带来系统健壮性（鲁棒性）【228-229】

第九章 生物体和工艺品（跨越进化地形、寒武纪大爆炸、复杂地形上的技术进化、学习曲线）

31, 此章利用NK模型探讨复杂进化地形中的适应性过程：“跨越式适应”【P233】

32, 每进一步，所需尝试次数增加一倍，速度指数降低【P234】

33, 故产生三个时间段（可解释寒武纪大爆炸）【P236-237】

- 1)早期：较远的变体主导进化；
- 2)二阶段：寻找变体的速度下降，开始小修补；
- 3)三阶段：到达顶峰，停顿

34, Bill Macready做了以上模型的数学模拟【P237-240】

35, eg. 寒武纪大爆炸【P240】，eg. 技术进展【P243】，eg. 学习曲线【P245】 –> 均符合幂律关系【P247】

第十章 台上一点钟（群落、共同进化、耦合适应性地形、沙堆和自组织临界态）

36，共同进化中的耦合适应性地形，仍可用NK模型探讨【P271】

37，红后策略（军备竞赛）【P261】和ESS策略（博弈论：进化稳定策略）

【P265】在系统中分别何时发挥作用？→由NK模型中的适应性地形决定，ESS是适应性顶峰（落入吸引子），红后是过渡态，真正的适应是处于两者中间的临界态。

38，沙堆

- 灭绝性时间大致符合幂律，曲线末端弯曲了{真实的情况是：大规模灭绝小于幂律的推测}
- Tierra 的灭绝性时间也大致符合，同样是弯曲的
→ 此反应了“规模限制”效应：曲线偏离反应了生物圈的规模上限。

39，【284】【290】：临界性是系统自我调节？<Q:自我调节是主动的？应该是被动的表现和反应吧？>

第十一章 寻找完美（分片模式、混沌的边缘）

40，分片模式：用NK模型寻找和优化社会结构中的适应性临界态

第十二章 方兴的全球文明

（略）

科学新疆域的探索，写于1994-1996，2000出版

第一章 广义生物学绪论

1, 两个问题：【P3】

* 1) 是否有热力学第四定律，支配宇宙的生物圈或宇宙本身；

* 2) 核心问题：一个物质系统怎样才能成为自主主体？

2, 所有可能的非平衡热力学系统都不存在普适定律。<这不是与NK 模型矛盾吗？

> 【P 4】

3, **自主主体**：能够完成至少一个热力学功循环的自我复制系统。【P4】分子自主主体是能完成至少一个热力学功循环的自我复制的分子系统【P10】

4, 自认很有价值的理论：复杂化学反应系统中自我复制的分子系统的形成有很高的几率【P12】

5, 复杂化学反应网络中的集体行为：地球上所有已知的生命都是以这种复杂的化学网络为基础的，正是这些复杂的化学反应网络才构成了细胞的生命循环。【P13】

6, 生命是复杂化学网络的一种突发性集体行为。

第二章 生命的起源（标准模型，实验的自动催化组）

7, 生命根本不必基于模板复制，而是基于更深层次的催化原理——催化闭合【P43】

8, 什么原理构成了自我复制系统自发形成的基础？【P47-49】——生命是复杂化学反应网络的突现性质。分子的集体自动催化组的形成几乎是不可避免的，而且相变也会随之发生。如果真是这样，我们可能起源于分子多样性。【P48】

（其余与宇宙为家第3、7章较多重合。）

第三章 自主主体

9, 自主主体是能够繁殖而且能完成至少一个热力学功循环的自动催化系统。【P64】

10, 通过卡诺引擎原理引出自主主体的功循环。（关于卡诺机的三个问题1）为什么是一个循环？；2）是否可以逆行？；3）是否是自发过程？）【P74】

11, 集体自动催化组（CAS）的特征：1）“催化闭合”；2）A和B作为催化剂无法通过自己形成闭合，必须催化各种反应；3）一个自动催化组和一组催化任务的闭合具有两重性【P79】

12, 以冈特·冯·凯厄卓斯奇的自动催化的DNA六聚体为例，讨论焦磷酸盐PP在自主主体中如何形成功循环。【图3.4，P83-93】

13, 上例中自主主体值得注意的问题：1）形成了一个以前从未研究过的化学反应网络；2）必须是一个非平衡系统；3）由自主主体完成了功循环；4）循环不可逆向进行【P87-88】

14, 上例自主主体的十三维空间中的适应度景观【图3.5，P90】

第四章 繁殖组织

15，麦克斯韦妖：将物质、能量、信息、功都联系起来了。【P113】

16，细胞完成传播功和构建限制：双脂膜【图4.4，P127】

17，一个自主主体，或一群自主主体，是一个非平衡系统，它传播了新的物质、能量、限制的构建、测量、记录、信息和功。【P134】

第五章 物理语义学（略）

第六章 突显和故事——超越牛顿、爱因斯坦和波尔（略）

第七章 不可各态历经的宇宙（略）

第八章 生物圈共同构建的候选法则

- 候选定律1：动力学混沌边缘
- 候选定律2：群落集聚可达到自组织临界状态
- 候选定律3：适应度景观与有机体共同演化到自组织临界状态
- 候选定律4：以自组织临界方式向相邻可能的膨胀

第九章 持续创新的经济圈（略）

第十章 共同构建的宇宙

- 与经典物体相互作用后变得容易消相干的量子物体，往往会有有限形成容易消相干的对，然后冻结在经典状态。因此有1) 量子系统耦合与消相干时的优先对概念；2) 宇宙不可各态历经地进入相邻可能的概念。
- 如果更复杂和更多样性意味着复杂的量子系统有更多的共同测量和更快的消相干，就好比从更加细微的非平衡系统中提取功要求有更加精密的测量仪器和耦合装置一样，那么宇宙就得在新的实体得以存在时不断地打破对称性，由此尽可能快地扩大它的多样性、复杂性和经典性。

文献：

*** Approaches to the life on Earth, 2011, Life**

综述考夫曼关于起源思想的最重要文献。

内容提要：

1，1971年三个同时提出的起源相关理论：

-Ganti：Chemotron 化学子

-Eigen: Hypercycle 超循环

-Kauffman: CAS(Collectively Autocatalytic sets)自催化集

2，简述起源相关的研究（与《宇宙为家》第二章有部分雷同，后者对米勒实验之前历史较详细）

1) Louis Pasteure 鹅颈瓶实验，第一次提出生命从哪里来。

2) Miller 实验合成早期氨基酸和短肽，之后得到了糖，磷脂，核酸，氨基酸等，但产率低。1970年Murchison 获得了超过1400种分子。

3) 复制模板时代：双螺旋发现后，Orgel希望通过RNA复制得到RNA，但一直失败。可能原因是PolyG端较易折叠，阻止了新链产生。

4) 1971年三个早期理论：化学子理论类似包含有RNA的脂质体，艾根超循环理论基于N个RNA形成一个自催化圈，并对其环状结构的反应动力学的复制性、稳定性等进行了一系列数学的探索。考本人的自催化集CAS理论，旨在解决如果不是RNA/DNA，任何其他化学物质是否可能形成自催化结构，并在1971年提出第一个理论模型（3点特征）。

5) RNA世界理论

6) 类脂世界理论

7) 代谢为先理论

3，CAS的实验研究（如下黑框）：先后获得了DNA，肽，RNA的CAS。

```
>* Kiedrowski, 1986, ACIEE, A self-replicating hexadeoxynucleotide.  
第一个CAS 实验验证  
>* Reza Ghadiri, 第一个 Peptide CAS  
>* Ashkanazi, 2004, 含9个肽和16个逻辑门的动力学ACS网络  
>* 2009, RNA的CAS [Lam, Autocatalytic aptazymes: Ligand-dependent exponential amplification of RNA. Nat. Biotechnol. 2009, 27, 288-292]
```

4，之后的实验研究。

1) Pcat？

2) Beta-gal的网络调控回路；

3) 1985，Marc Ballivet，在DNA文库融合如一个新蛋白；

4) 1990，George Smith，在噬菌体文库中讨论抗体酶；

5) 1994，Thomas LaBean，肽文库的3D折叠，讨论任意长的随机太短可否在成为催化反应中的酶；

<以上研究均是在讨论任意一个分子放入任意一个体系中，是否可以成为催化剂或纳入成为循环的一部分>

5，CAS理论在化学多样性文库中涌现的情况

6, 关于CAS进一步的理论工作：

- 1) Hordijk：肽文库，CAS的简介数学表示
- 2) Doyne Farmer, Rick Bagley, Walter Fontana：讨论演化的数学模型
- 3) Eors Szathmary：CAS与脂质体结合，讨论细胞分裂
- 4) Roberto Serra：Gillespie算法
- 7, 通过放热-吸热过程偶联形成循环
- 8, 热力学平衡中的能量，功能循环，能效以及适应性地形

Evolution before genes, 2012, Biology Direct.

*与Szathmary合作, 通过模拟化学反应中的网络自催化集在可产生许多吸引子，进而可以模拟基因型-表型的关系。具体内容：

>**图1 Chemical bestiary**: 自催化集的结构，从1个反应底物（食物）和反应物A，到6种反应底物的不同化学反应基本结构的分类，作为化学自催化集的基本元件。
(RAF: reflexively autocatalytic and food-generated)

>**图2 化学反应网络中可同时出现多个可被选择的吸引子（多核心）**；

图3 用一个食物和分子种类的模拟，发现自催化循环产生的分子物种数量P与抑制性K之间的关系。（**抑制因素inhibition对自催化网络形成的作用**）

图4 进一步模拟了含ab两种成分的线性分子在30000步化学网络的进化选择过程，发现产生了更多无“食物”的自循环关系。

图5 发现分子自催化网络中同时存在许多潜在吸引子，可被自然选择（冗余），同时暗示基因型和表型的关系。

其他参考文献：

- Cellular homeostasis, epigenesis and replication in randomly aggregated macromolecular systems. J. Cybern. 1971, 1, 71-96. 【第一篇CAS早期文献】
- Autocatalytic sets of proteins. 1986 【第一个蛋白CAS】
- Spontaneous formation and evolution of autocatalytic sets within compartments. 2011, PlosOne.
- Quantum Biology on the edge of quantum chaos, 2014, Plos one

提到考夫曼理论的书籍

沃尔德罗普《复杂》：纽扣模型

梅拉尼《复杂》：主要是NK模型和临界性的探讨

KK《失控》：“圈坐”理论，指出生命自催化集是在群集中整体性瞬间涌现的。